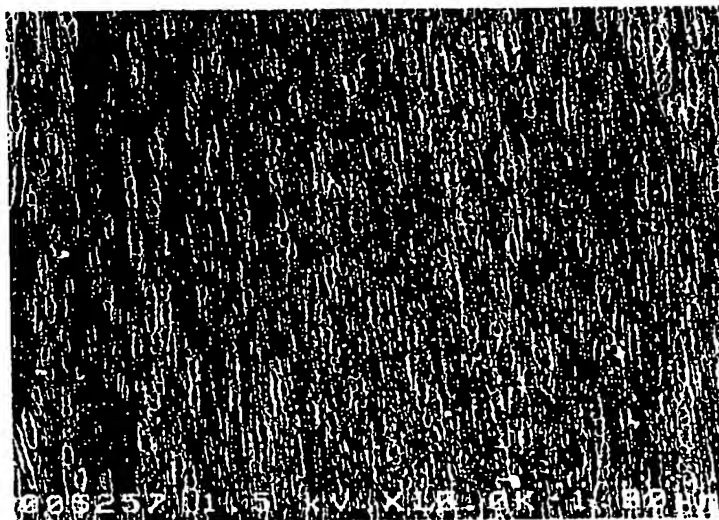




<b>(51) 国際特許分類6</b> <b>B01D 71/68, 69/18, A61M 1/18</b>	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <b>WO98/52683</b>  <b>(43) 国際公開日</b> 1998年11月26日 (26.11.98)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP98/02181  <b>(22) 国際出願日</b> 1998年5月18日 (18.05.98)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平9/142963      1997年5月19日 (19.05.97)      JP 特願平10/132599      1998年4月28日 (28.04.98)      JP  <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> 旭メディカル株式会社 (ASAHI MEDICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒101-8482 東京都千代田区神田美土代町9番地1号 Tokyo, (JP) <b>(72) 発明者 ; および</b> <b>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)</b> 福家正哉(FUKE, Masaya)[JP/JP] 〒882-0834 宮崎県延岡市北新小路6-3 第2恒安寮203 Miyazaki, (JP) 黒木敏明(KUROKI, Toshiaki)[JP/JP] 〒882-0007 宮崎県延岡市桜ヶ丘1丁目21-4 Miyazaki, (JP) 田中 剛(TANAKA, Tsuyoshi)[JP/JP] 〒882-0803 宮崎県延岡市大貫町6丁目1892-4 Miyazaki, (JP)		<b>(74) 代理人</b> 弁理士 浅村 皓, 外(ASAMURA, Kiyoshi et al.) 〒100-0004 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 新大手町ビル331 Tokyo, (JP)  <b>(81) 指定国</b> CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  添付公開書類 国際調査報告書
<b>(54) Title: POLYSULFONE-BASE HOLLOW-FIBER HEMOCATHARTIC MEMBRANE AND PROCESSES FOR THE PRODUCTION THEREOF</b>  <b>(54) 発明の名称</b> ポリスルホン系中空糸型血液浄化膜とその製造方法  <b>(57) Abstract</b> A polysulfone-base hemocathartic membrane which is improved in hemocompatibility, reduced in the bleeding of polyvinylpyrrolidone to the inner surface of the hollow-fiber membrane, and improved in separation characteristics; and processes for the production thereof. Constitution: a polysulfone-base hollow-fiber hemocathartic membrane having a selective separation layer present on the inner surface side of the hollow-fiber membrane and containing polyvinylpyrrolidone, wherein the polyvinylpyrrolidone content is 1 to 10 wt.%, 5 to 50 % of the polyvinylpyrrolidone is soluble in water, and the concentration of polyvinylpyrrolidone at the surface of the hollow-fiber membrane lies in the range of 30 to 45 %. A process for the production of a polysulfone-base hollow-fiber hemocathartic membrane, which comprises ejecting a solution containing a polysulfone polymer and polyvinylpyrrolidone and having a viscosity of 1500 to 6000 mPa . s at a rate of ejection of 90 m/min or below and drawing the resulting filament at a draft ratio of 1.1 to 1.9. Another process for the production of a polysulfone-base hollow-fiber hemocathartic membrane, which comprises producing a hollow-fiber membrane by spinning from a solution containing a polysulfone polymer and polyvinylpyrrolidone, and insolubilizing part of the polyvinylpyrrolidone, preceded by, if necessary, the extractive removal of the polyvinylpyrrolidone from the hollow-fiber membrane by washing with a solvent.		



## (57)要約

血液適合性が改良され、中空糸膜の内表面へのポリビニルピロリドンの溶出が少なく、分離特性が改良されたポリスルホン系血液浄化膜及びその製造方法を提供する。

・選択分離層が中空糸膜内表面側に存在し、かつポリピロリドンを含むポリスルホン系中空糸型血液浄化膜において、ポリビニルピロリドンが1～10重量%含有されており、該ポリビニルピロリドンの5～50%が水に可溶性であり、かつ中空糸膜表面におけるポリビニルピロリドンの濃度が30%～45%の範囲にあるポリスルホン系中空糸型血液浄化膜。

・ポリスルホン系ポリマーとポリビニルピロリドンを含むポリマー溶液を粘度1500～6000 mPa・sで紡出させ、ドラフト率1.1～1.9、吐出速度90m/分以下で紡糸するポリスルホン系中空糸型血液浄化膜の製造方法。

・ポリスルホン系ポリマーとポリビニルピロリドンを含むポリマー溶液を用いて中空糸膜を紡糸した後、ポリビニルピロリドンの一部を不溶化させ、要すれば、ポリビニルピロリドンの一部不溶化前にポリビニルピロリドンを溶剤による洗浄により抽出除去するポリスルホン系中空糸型血液浄化膜の製造方法。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AM	アルメニア	FR	フランス	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AT	オーストリア	GA	ガボン	LT	リトアニア	SN	セネガル
AU	オーストラリア	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BB	バルバドス	CH	ガナ	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	UA	ウクライナ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	US	米国
CA	カナダ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	VN	ヴィエトナム
CG	コンゴ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラビア
CH	スイス	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CI	コートジボアール	IT	イタリア	NO	ノルウェー		
CM	カメルーン	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CN	中国	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KZ	キルギスタン	PT	ポルトガル		
CY	キプロス	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
CZ	チェコ	KR	韓国	RU	ロシア		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
DK	デンマーク	LC	セントルシア	SE	スウェーデン		
EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		
ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア		

## 明 細 書

## ポリスルホン系中空糸型血液浄化膜とその製造方法

## 5 技術分野

本発明はポリスルホン系中空糸型血液浄化膜及びその製造方法に関するものである。詳しくは、血液適合性と分離特性が改良されたポリスルホン系血液浄化膜及びその製造方法に関するものである。

## 背景技術

- 10 近年、選択透過性分離膜を用いた分離技術である限外濾過法、逆浸透法、気体分離法等が各種の分野において実用化されており、その多様な用途に各々適する素材から作られた分離膜が市販されている。選択透過性分離膜の素材としては、セルロース系、セルロースアセテート系、ポリアミド系、ポリアクリロニトリル系、ポリビニルアルコール系、ポリメチルメタクリレート系、ポリスルホン系、
- 15 ポリオレフィン系などのポリマーが使用されている。中でもポリスルホン系ポリマーは、耐熱性、耐酸性、耐アルカリ性、耐酸化性などの物理化学的性質が優れていることから、近年の医療用、工業用分離膜素材として注目されている。

- しかしながら、ポリスルホン系ポリマーは疎水性の素材であるために、これを素材とした選択透過性分離膜は親水性ポリマーを素材とした選択透過性分離膜に
- 20 比べて水濡れ性がよくない。このため、ポリスルホン系ポリマーは、医療用に用いた場合、血漿蛋白の吸着が起こりやすく、気泡の抜けが悪いため膜中に残った気泡が血中へ抜け出し血小板を活性化することで血液凝固に至るという欠点が指摘されている。

- そこでポリスルホン系ポリマーからなる選択透過性分離膜に親水性を付与して
- 25 水濡れ性を向上させるための検討がなされ、そのひとつの方法として、ポリスルホン系ポリマーに親水性ポリマーを含有させてなる選択透過性分離膜とその製法が提案されている。しかし、親水性ポリマーの含有量が少ないと水濡れ性が悪くなり、血液凝固を引き起こし、反対に親水性ポリマーの含有量が多いと、製膜後の膜からの親水性ポリマーの溶出量が多くなるという問題点がある。

特開昭 6 1 - 2 3 8 3 0 6 号、特開昭 6 3 - 9 7 6 6 6 号にはポリスルホン系ポリマー、親水性ポリマー、該ポリスルホン系ポリマーに対して非溶媒若しくは膨潤剤なる添加剤を加えた系を製膜原液として用いたポリスルホン系分離膜の製造方法が開示されているが、親水性ポリマーの溶出を低減させる方法の記載はない。また特開昭 6 3 - 9 7 2 0 5 号、特開昭 6 3 - 9 7 6 3 4 号、特開平 4 - 3 0 0 6 3 6 号（対応欧州公開特許公報 0 5 0 9 6 6 3 号）には上記方法で製造されたポリスルホン系分離膜を放射線処理及び／又は熱処理を施すことによって親水性ポリマーを不溶化し、親水性ポリマーの溶出を低減させる方法が開示されている。しかし、この架橋により親水性ポリマーが不溶化するためか、血液適合性が悪くなる。

特開平 6 - 1 6 5 9 2 6 号ではポリグリコール類とビニルピロリドン系ポリマーを含有するポリスルホン系中空糸膜を水洗、熱水洗処理、該ポリスルホン系ポリマーに対して貧溶媒作用を有する溶液での処理を行い中空繊維膜を製造する方法が開示されている。しかし、この方法は中空糸膜の内表面側に存在する PVP の存在比率の 1. 1 倍になるように調節するための工程であり、過剰の PVP を抽出する目的には適していない。

紡糸の際のドラフト率に関しては特公平 5 - 5 4 3 7 3 号（対応欧州公開特許公報 0 1 6 8 7 8 3 号）に疎水性ポリマー、親水性ポリマー及びそれらの共通溶媒からなる低粘度の原液を紡糸して製造された、親水性ポリマーを 1 ~ 1 0 重量%含有し、かつ 3 ~ 1 0 % の吸水能力を有する血液処理用の中空繊維の製法が開示されており、この中で、紡糸組成物の紡糸口金から出る速度及び生成された繊維の引き取り速度が同じこと、即ちドラフト率が 1 であることが好ましいとある。しかし、実際にドラフト率が 1 の場合、紡速を上げることが難しい。紡速を上げるために原液の吐出量を上げると、紡糸口金の圧損が大きくなること、紡糸原液の吐出線速度が増大し、紡糸原液の吐出むらが生じ易くなり、紡糸が不安定になること、及び膜構造が乱れることなどの問題が起こる。また、特開平 6 - 1 6 5 9 2 6 号には、極端にドラフト率を大きくしたり、反対に小さくすると構造が不安定になるのでドラフト率は通常 2 ~ 5 の範囲が提案されているが、ドラフト率が 2 を超えると中空糸膜の内表面が引き裂かれた構造となり、有用蛋白で

あるアルブミンがリークしやすくなるなどの問題点が指摘される。

近年、透析合併症の原因として、 $\beta$ -2ミクログロブリン等の低分子蛋白が挙げられ、これらを血液から効率よく除去できる高性能な透析膜が望まれている。上記した従来の技術では、分画性に対する十分な検討がなされておらず、必ずしも満足のいくものではない。すなわち、低分子蛋白の除去を良くしようと膜の透過性能を上げると、アルブミンなどの有用蛋白のリークが問題となるからである。

#### 発明の開示

本発明は従来技術の問題点を解消し、血液適合性を改良し、中空糸膜の内表面側へのポリビニルピロリドンの溶出が極めて少なく、しかも膜の分離特性を改良したポリスルホン系血液浄化膜及びその製造方法を提供することを目的とする。

本発明者等は上記課題を達成すべく鋭意検討した結果、ポリビニルピロリドン（以下PVPという）を含有するポリスルホン系中空糸型血液浄化膜において、PVPの一部を水に不溶な状態とし、かつ中空糸膜内表面のPVP濃度を適切な値にすることにより、内表面からのPVPの溶出が少なく、血液適合性に優れ、しかも清浄な中空糸膜を提供できることを見い出した。また、適切な溶剤でPVPを抽出することにより中空糸膜を洗浄し、内表面からのPVPの溶出がさらに少ない、清浄な中空糸膜を提供できることを見い出した。さらに適切な粘度を有する紡糸原液から、適切なドラフト率で紡糸することにより、膜中で実質的に溶質分子をふるい分ける効果を持つ選択分離層の厚さを適切に制御できるとともに、中空糸膜内表面に引き裂き構造が無く、不要物質の除去、有用物質の回収を効率良く行うことのできる分画性のシャープなポリスルホン系中空糸型血液浄化膜を提供できることを見い出した。

すなわち本発明は、選択分離層が中空糸膜内表面側に存在し、かつポリビニルピロリドンを含むポリスルホン系中空糸型血液浄化膜において、ポリビニルピロリドンが1～10重量%含有されており、該ポリビニルピロリドンの5～50%が水に可溶性であり、かつ内表面のポリビニルピロリドンの濃度が30%～45%の範囲にあるポリスルホン系中空糸型血液浄化膜である。

本発明はまた、ポリスルホン系ポリマーを15～20wt%含有し、かつポリスルホン系ポリマーに対するポリビニルピロリドンの重量比率が0.25～0.

5 であるポリマー溶液を、粘度 1 5 0 0 ～ 6 0 0 0 m P a ・ s で紡出させ、ドラフト率 1. 1 ～ 1. 9、吐出線速度 9 0 m / 分以下で紡糸することをからなるポリスルホン系中空糸型血液浄化膜の製造方法である。

本発明はさらに、ポリスルホン系ポリマーを 1 5 ～ 2 0 w t % 含有し、かつポリスルホン系ポリマーに対するポリビニルピロリドンの重量比率が 0. 2 5 ～ 0. 5 であるポリマー溶液を用いて中空糸膜を紡糸した後、物理化学的な方法により、該中空糸膜中のポリビニルピロリドンの一部を不溶化させることからなるポリスルホン系中空糸型血液浄化膜の製造方法である。

#### 図面の簡単な説明

10 図 1 A 及び B は実施例 1 の中空糸膜の内表面を走査型電子顕微鏡により観察した像である（図 1 A : 1 0, 0 0 0 倍、図 1 B : 3 0, 0 0 0 倍）。内表面は平滑で、フィブリルが中空糸繊維軸方向に並んで集合しているのが観察される。

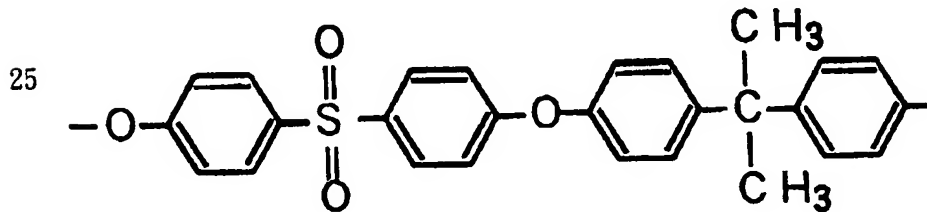
図 2 A 及び B は比較例 3 の中空糸膜の内表面を走査型電子顕微鏡により観察した像である（図 2 A : 1 0, 0 0 0 倍、図 2 B : 3 0, 0 0 0 倍）。内表面に 2 15  $\mu$ m 程度の引き裂かれたような間隙がある。

図 3 A は比較例 4 の中空糸膜の内表面を走査型電子顕微鏡により、1, 0 0 0 倍の倍率で観察した像である。原液の吐出むらと思われる影響で構造むらが見られる。フィブリル間が粗くなっている部分を a、密となっている部分を b として、それぞれ 1 5, 0 0 0 倍に拡大した像を図 3 B 及び図 3 C に示す。

#### 20 発明を実施するための最良の形態

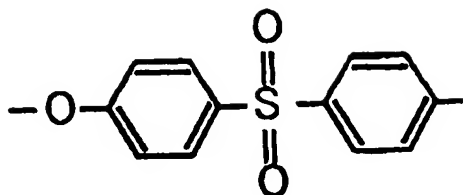
本発明でいうポリスルホン系ポリマーとは、スルホン結合を有する高分子化合物の総称であり、特に限定されるものでないが、例を挙げると

化 1



又は

化2



5

に示される繰り返し単位をもつポリスルホン系ポリマー樹脂が広く市販されており、入手も容易なため好ましく用いられる。前者の構造を持つポリスルホン樹脂はアモコ・パフォーマンス・プロダクツ社より「ユーデル」の商標名で、またビー・エー・エス・エフ社より「ウルトラゾーン」の商標名で市販されており、重合度等によっていくつかの種類が存在する。

また、本発明のPVPは、N-ビニルピロリドンをビニル重合させた水溶性の高分子化合物であり、アイ・エス・ピー社より「プラスドン」の商標名で、また、ビー・エー・エス・エフ社より「コリドン」の商標名で市販されており、それぞれいくつかの分子量のポリビニルピロリドンがある。

中空糸膜中のPVP含有量が低いと、血液に接触する中空糸膜内表面のPVP濃度が上がり膜の親水性が悪くなるため、血液と接触した際、血液凝固が起こり易くなる。また後述するように、中空糸膜中のPVP含有量を大きくするには、紡糸に使用するポリマー溶液中のPVP濃度を高くすればよいが、ポリマー溶液の粘度も上がり紡糸が不能となる。このため、本発明では中空糸膜中にPVPは1～10重量%の範囲で中空糸膜に含有される。好ましくは2.5～8重量%の範囲である。

中空糸膜中のPVP含有量は、窒素及びイオウの元素分析値により容易に算出できる。また、中空糸膜を熱分解ガスクロマトグラフィーで分析し、PVP由来のピークを解析することによっても容易に求めることができる。

PVPは水に溶けやすいポリマーであり、一般的にPVPを含むポリスルホン系ポリマー溶液を公知の方法によって紡糸して得られる中空糸膜からはPVPが水や血液に容易に溶出する。これらのPVPは、例えば放射線による架橋により不溶化することが知られているが、含有されるPVPを全て不溶化すると、中空

糸膜からの溶出は完全に無くなるものの、膜表面の親水化効果も弱くなる。このため本発明では、PVPの一部だけを架橋により不溶化させ、水に可溶性のPVPを、中空糸膜に含有される全量の5～50%となるようにした。この範囲にあると中空糸膜からの溶出も抑えられ、しかも膜表面の親水化効果も十分に維持される。

PVPは物理化学的方法で架橋される。ここでいう物理化学的方法とは、放射線、熱などであり、ここでいう放射線とは、 $\alpha$ 線、 $\beta$ 線、 $\gamma$ 線、X線、紫外線、電子線等が含まれる。放射線による架橋を行う場合、膜全体を十分な湿潤状態に保持するのが好ましく、飽和含水率以上に保持しておくのがよい。放射線を照射する時の中空糸膜の飽和含水率の状態は、血液浄化膜を使用する状態、すなわちモジュール化した後にモジュール内に水を充填し中空糸膜を水中に浸漬することで最も簡便に実現されるが、モジュール化後に中空糸膜内側、すなわち血液側だけに水を充填する、あるいはその逆に、中空糸膜外側、すなわちいわゆる透析液側だけに水を充填することによっても達成される。あるいは、モジュール内の中

10 空糸膜の両側又は片側に水を充填した後、水を排出し、中空糸膜の表面付着水が十分に存在し、膜内のPVPの含水ゲル状態が変化しない、中空糸膜が水中に浸漬されているのと実質的に同等の状態であればよい。飽和含水率未満では架橋状態が不安定になり、架橋度の制御ができなくなるので注意が必要である。

本発明にいう一部不溶化の状態をもたらすためには、架橋度を所望の範囲に制御

20 する必要がある。架橋度は、架橋時に架橋阻止剤を適量共存させることにより制御される。架橋阻止剤としては例えば、グリセリン、プロピレングリコール、二亜硫酸ナトリウムと炭酸ナトリウムを溶解した水溶液等が用いられるが、これらは単独で使用する必要はなく、2種以上を混合して使用してもよい。例えば、中空糸膜をモジュールに組み込み、100～1000ppmの二亜硫酸ナトリウ

25 ム及び50～500ppmの炭酸ナトリウムを溶解した水溶液を充填して、 $\gamma$ 線を照射する。 $\gamma$ 線の線量は、目的とする架橋度を考慮して適宜設定されるが、10kGy～100kGyの範囲が好ましい。

本発明にいう水に可溶性のPVPの量とは、架橋によって不溶化していない膜中のPVP量であって、次のようにして求められる。すなわち、中空糸膜をN－



メチルー２－ピロリドンで完全に溶解させる。次いで、このポリマー溶液に水を添加してポリスルホン系ポリマーを沈殿させる。静置後、得られる上清液中の PVP 量を液体クロマトグラフィーで定量する。

- 中空糸膜の血液適合性に重要な因子は、血液が接する膜表面の親水性であり、
- 5 PVP を含有するポリスルホン系中空糸膜では、膜内表面の PVP 濃度が重要である。表面 PVP 濃度が低すぎると膜表面が疎水性を示し、血漿蛋白が吸着しやすく、血液の凝固も起こりやすい。すなわち、膜の血液適合性が不良となる。逆に表面 PVP 濃度が高すぎると、PVP の血液等への溶出量が増加し本発明の目的や用途にとって好ましくない結果を与える。したがって本発明での表面 PVP
- 10 の濃度は、30%～45% の範囲であり、好ましくは 33%～40% である。

- 中空糸膜内表面の PVP 濃度は、X 線光電子分光 (ESCA) によって決定される。すなわち、中空糸膜内表面の ESCA の測定は、試料を両面テープ上に並べた後、カッターで繊維軸方向に切開し、中空糸膜の内側が表になるように押し広げたものを並べて試料とし、通常の方法で測定する。すなわち、C1s、
- 15 O1s、N1s、S2p スペクトルの面積強度から、装置付属の相対感度係数を用いて窒素の表面濃度 (A) とイオウの表面濃度 (B) を求め、式

$$\text{表面 PVP 濃度} = A \times 100 / (A \times 111 + B \times 442)$$

より表面 PVP 濃度を算出する。

- 本発明では、上述のように PVP の一部が架橋により不溶化されることにより、
- 20 中空糸膜からの溶出が抑制される。本発明では、特に中空糸膜内側への PVP の溶出が抑制されている点に特徴を有する。本発明のより好ましい実施態様においては、中空糸膜内側を 40% アルコール水溶液で循環抽出した時のポリビニルピロリドンの溶出量が膜面積 1 m<sup>2</sup> 当たり 0.5 mg 以下である。具体的には、中空糸膜をモジュールに組み込み、中空糸膜の内側すなわち血液側に 40% エタノール水溶液を 37℃ で 4 時間循環した際の PVP の溶出量が膜面積 1 m<sup>2</sup> 当たり
- 25 0.5 mg 以下である。抽出媒体として、37℃ の血液が適切だが、溶出する親水性高分子が微量すぎ、また妨害物質が多いため、抽出される PVP の定量が難しい。また、抽出媒体としては、水も抽出力が弱く、抽出される PVP の定量が難しい。40% エタノール水溶液が、抽出媒体として適切である。

本発明のポリスルホン系中空糸型血液浄化膜は、後述する乾湿式紡糸法により製膜される。紡糸直後の膜には、(a) ポリスルホン系ポリマー粒子間に存在し水洗や熱水洗の処理で容易に除去されるPVP、(b) ポリスルホン系ポリマー粒子に弱く食い込んでいて水洗や熱水洗の処理では除去し難いが溶出可能なPVP、及び(c) ポリスルホン系ポリマー粒子に食い込んでいて抽出除去されないPVPが存在していると推定される。従来の技術では、(a) タイプのPVPを洗浄除去できたとしても、(b) タイプのPVPの除去が十分でなく、このために使用中での膜からの不溶化していないPVPが徐々に溶出してくると思われる。本発明では、膜からのPVPの溶出を減少させるため、(b) タイプのPVPをできるだけ洗浄除去する方法を提案する。

本発明においてPVPを抽出除去するための第1の洗浄方法は、製膜したポリスルホン系中空糸膜をポリスルホン系ポリマーの良溶媒と貧溶媒の混合溶媒で洗浄する方法である。当然のこととして、この混合溶剤は、ポリスルホン系ポリマーを溶解させない範囲にその混合比が設定されているものであり、かつ、不溶化していないPVPを溶解させるものである。このような混合溶媒は、ポリスルホン系ポリマー粒子に膨潤作用を引き起こし、膜表層のポリスルホン系ポリマーを軟化させ、PVPの流動拡散性を向上すること等によりポリスルホン系ポリマー粒子及び緻密層内部からPVPを引き抜くことで膜内を清浄化することができ、その結果溶出を高度に低減できるものと考えられる。

第1の洗浄方法で用いられるポリスルホン系ポリマーの良溶媒としては、ジメチルアセトアミド（以下DMACという）、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド（以下DMSOという）、ジメチルホルムアミド等が例示でき、単独又は混合して用いられる。中でもDMAC及び／又はDMSOが好ましく用いられる。また、ポリスルホン系ポリマーの貧溶媒としては、水、イソプロピルアルコール、エタノール、プロピルプロピレングリコール、テトラエチレングリコール等が例示できるが、中でも水が好ましく用いられる。このポリスルホン系ポリマーの良溶媒と貧溶媒の混合比は、溶媒の種類又は処理温度により条件が異なってくるため一概には決められないが、ポリスルホン系ポリマーの良溶媒を30～95重量%として使用するのが好ましい。例えば30～60重量%のDMA

C水溶液、30～60重量%のN-メチルピロリドン水溶液、50～95重量%のDMSO水溶液などが用いられる。またポリスルホン系ポリマーの良溶媒やポリスルホン系ポリマーの貧溶媒は単独で使用する必要はなく、2種又はそれ以上の良溶媒や貧溶媒のそれぞれの混合物の混合溶液でもかまわない。

- 5 処理温度は、任意の温度でかまわないが、ポリスルホン系ポリマーの良溶媒の水溶液を用いる場合には、水の沸点以下の処理温度が操作上好ましく、10～98℃が好ましい範囲であり、30～98℃が更に好ましく、50～95℃が最も望ましい。

- 本発明においてPVPを抽出除去するための第2の洗浄方法は、製膜したポリ  
10 スルホン系中空糸膜をアルコール系溶剤で洗浄する方法である。膜を構成するポリスルホン系ポリマー粒子が膨潤し、弱く組み込まれたPVPが遊離しやすくなるとともに、PVPの拡散速度が大きくなる。このために、水洗や熱水洗の処理では除去し難いPVPが洗浄除去されると推定される。処理温度は特に限定されないが、高温の方が好ましい。また、処理温度が高すぎると膜構造の変化が起こ  
15 って膜性能が変動するため、本発明では130～160℃での洗浄処理が望まれる。好ましくは135～155℃であり、さらに好ましくは140～150℃である。

- 本発明で利用できるアルコール系溶剤は、PVPの良溶媒であって、ポリスルホン系ポリマーに対して膨潤作用を有するものすべてがあげられるが、操作及び  
20 装置の簡便性から、130℃以上の沸点又は分解点を有するアルコール系溶剤が好ましい。中でもグリセリンが好ましく用いられる。アルコール系溶剤の水分率は、少ない方が好ましく5%以下が好ましく、1%以下がより好ましく、0.5%以下がさらに好ましい。

- 第1の方法と第2の洗浄方法ともに、これらの洗浄工程に先立ち、製膜したポリ  
25 スルホン系中空糸膜を水洗又は熱水洗するなどして、予め除去されやすいPVPの一部分や紡糸原液の溶媒を除去しておく必要はない。むしろ紡糸原液の溶媒が残留していることにより、膜が膨潤した状態となり、ポリスルホンポリマーの間隙に入り込んでいるPVPの抽出を助長するという効果が期待できる。

第1の方法及び第2の洗浄方法の具体的な手順として下記の手順が例示できる。

(1) 洗浄液を浸漬させた状態で該膜を任意の温度に加熱させる。(2) 設定温度に調整した洗浄液に膜を浸漬させる。(3) 設定温度に調整した洗浄液を膜にシャワーする。(4) 設定温度に調整した洗浄液中に膜を走行させる。いずれの方法でも洗浄が可能であり、要は製膜したポリスルホン系中空糸膜が設定温度に

5 調整された洗浄液に十分接触すればよい。

処理時間は、処理方法によって異なり、バッチ操作となる(1)～(3)の方法では、10分以上が好ましく、30分以上がさらに好ましい。また、連続操作となる(4)においては、滞留時間が15秒以上であることが必要で、20秒以上がさらに好ましい。当然のこととして、処理後に用いられた溶剤を水洗及び／

10 又は熱水洗等によって洗浄除去することが好ましい。

本発明のポリスルホン系中空糸型血液浄化膜の内表面を走査型電子顕微鏡で観察すると、繊維状のポリスルホン系ポリマー(フィブリルという)が中空糸繊維軸方向に並んで集合している構造を形成しており、フィブリル間に所々間隙がある。

15 後述するように、製膜の条件によってこのフィブリル間が引き裂かれてその間隙が大きくなりすぎることがある。このような内表面を有する中空糸膜では、表面の平滑性が失われて血液適合性が悪くなるとともに溶質分子の除去性にも悪い影響を与える。このため、本発明の中空糸膜では、中空糸膜内表面に0.8  $\mu\text{m}$ 以上の引き裂かれた間隙を有さないことが好ましい。

20 溶質分子のふるい分けは、溶質分子の大きさと膜の孔の大きさによって決められる。すなわち、膜の孔径よりも小さい溶質分子は膜を透過できるが、膜の孔径よりも大きな溶質分子は透過できない。この原理によって、溶質分子のふるい分けが起きるわけであるが、膜構造が膜厚み方向に対し不均一で孔径が膜厚み方向に異なる膜の場合、膜断面方向で最も孔径が小さいところ、すなわち本発明でい

25 う選択分離層でふるい分けが起こる。一般に、ポリマー部分が緻密な構造をとっているところで膜孔径は小さいので、本発明にいう選択分離層は、膜断面の透過型電子顕微鏡像から判別できる。すなわち、膜断面の透過型電子顕微鏡の像を一定の幅で区切り、画像解析を行い、ポリマー部分が占める割合(組織率)を求める。この操作を中空糸膜内側から中空糸膜外側に向けて膜厚み方向に行うと、中

空糸膜断面方向での組織率の分布が判明する。膜壁内には孔径分布があるので、本発明では、画像解析の幅を  $0.5 \sim 1.0 \mu\text{m}$  として膜壁を厚み方向に画像解析したとき、組織率が最も高かった値から  $30\%$  以内の範囲にある部分を選択分離層と定義し、その厚みを測定した。

- 5 膜の分画特性は多層構造モデルで説明される。すなわち、膜面に対して平行に（したがって膜断面に対して垂直に）膜をスライスした多数の層が積層した構造を想定する。溶質分子はこの層毎にふるい分けられ、膜全体では多段濾過が行われていると考える。層毎に平均孔径は異なっているが、一つの層を取り上げると、その層内の孔径には分布があるため、平均孔径が最小の層だけが溶質をふるい分
- 10 ける効果があるのではなく、平均孔径が若干大きくなった層も、他の層から通り抜けてきた大きな溶質分子を捕捉することができる。言い換えると平均孔径が小さな層で孔径の大きなところをすり抜けてきた溶質分子が、平均孔径がやや大きくなってはいるが溶質分子よりもサイズの小さな孔で十分に捕捉される。したがって、選択分離層としては、平均孔径が最小な層から若干大きくなった層までが
- 15 有効である。

分画特性のシャープさには、選択分離層の厚みが重要である。選択分離層が薄い場合は、平均孔径を少し上げて除去物質の透過性を良くしようとすると、有用な血漿蛋白であるアルブミンが透過しやすくなる。選択分離層内には孔径の分布があり、平均孔径を上げるとそれに応じてアルブミンが透過できる孔も多くなる

20 ためと推測される。選択分離層が薄い場合は一旦孔径の大きな部分からリークしたアルブミンを捕捉する別な選択分離層がないため、そのまま膜を透過することになる。また、紡糸条件の僅かな変動等の影響で選択分離層に構造欠陥が生じた場合にも、特に高分子量物質のリークが顕著になる。一方、選択分離層が厚い場合は、膜構造を比較的ルーズにしても、その厚さが厚ければアルブミンのリーク

25 は少なく、すなわち分子量分画特性がシャープになる。これは、膜の選択分離層が厚いために、一つの層でアルブミンが透過しても、選択分離層のどこかの層で捕捉され、結果的に膜を透過する確率が低くなるためである。しかしながら、選択分離層が厚すぎると透過抵抗が大きくなりすぎるため、本発明では、選択分離層の厚みは  $2 \mu\text{m} \sim 15 \mu\text{m}$  であることが必要であり、さらに好ましくは  $3 \mu\text{m}$

～12  $\mu\text{m}$ であり、5  $\mu\text{m}$ ～10  $\mu\text{m}$ がより望ましい。

選択分離層の位置は、中空糸膜内側にあっても、断面中心部にあっても、あるいは中空糸膜内側と中空糸膜外側の両方にあっても、ふるい分け効果の点からはいずれでも良いが、一般に中空糸膜内側に血液が流されるので、膜内孔の詰まり  
5 の原因となる血液中の蛋白の膜への浸入を防止するため、本発明では選択分離層が中空糸膜内側にあることが好ましい。

本発明におけるポリスルホン系中空糸型血液浄化膜の製膜に際しては、従来より一般的に知られている技術である乾湿式製膜技術を利用できる。すなわち、まずポリスルホン系ポリマーとPVPを両方に共通溶媒に溶解し、均一な紡糸原液  
10 を調製する。このようなポリスルホン系ポリマー及びPVPを共に溶解する共通溶媒としては、例えば、DMAC、DMSO、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルホルムアミド、スルホラン、ジオキサン等の多種の溶媒又は上記2種以上の混合液からなる溶媒が挙げられる。また、孔径制御のため、紡糸原液には水などの添加物を加えても良い。

15 紡糸原液粘度が低すぎる場合、膜内部に大きなマクロボイドが顕著に現れるようになるが、血液浄化用の中空糸膜の場合、こうしたマクロボイドが多数存在すると血液透析中に血液凝固が起こりやすくなり、血液透析に用いる中空糸膜においてはマクロボイドがないことが好ましい。ここで言うマクロボイドとは膜内でポリマーが存在しない空間のうち、その最大径が5  $\mu\text{m}$ 以上のものを言う。一方、  
20 原液粘度が高くなりすぎると紡糸口金前の圧力が上がりすぎ、安定な紡糸ができなくなってくる。したがって、本発明では、紡糸原液粘度は1500～6000  $\text{mPa}\cdot\text{s}$ が必要であり、2000～4000  $\text{mPa}\cdot\text{s}$ の範囲が好ましい。本発明でいう粘度とは、製膜条件下の紡糸口金温度と同温度で紡糸原液を回転式の粘度計で測定して得られた値である。

25 紡糸原液の粘度は、PVPの分子量、紡糸原液中のポリスルホン系ポリマー及びPVPの濃度、紡糸原液の温度等に依存し、どの要因も膜構造の形成に重大な影響を及ぼす。本発明では用いる原料を適切に選択し、濃度及び温度の条件を設定することにより、上記の範囲に原液粘度を調整する。

ポリスルホン系ポリマー系樹脂の添加量は少なすぎると膜の形成が困難となり

膜強度が弱くなり、反対に多すぎると紡糸性が悪く孔径が小さくなりすぎる等の現象が生じてくるため、15～20重量%であることが好ましく、16～19重量%であることがより好ましい。しかし添加量がこの範囲であることは必須ではなく、目的とする中空糸膜の性状によってはこの範囲より小さくすることも大きくすることもでき、他の紡糸条件を変化させることによっても膜性状は変化するので、最適な組み合わせを適宜選択すればよい。

PVPを紡糸原液へ添加する目的は中空糸膜内にPVPを残存させて膜に親水性を付与することである。したがって、用いるPVPの分子量は重要である。すなわち、PVPの分子量が小さすぎると紡糸原液の凝固時、及び得られた中空糸膜の洗浄時に該PVPは容易に膜から溶出してしまうため、中空糸膜に親水性を付与するのに必要なPVPを中空糸膜中に残存させるには、より多量のPVPを紡糸原液へ添加することが必要となる。このため、PVPの中空糸膜への残存率を高めるには分子量が大きい方が好ましく、次式によって定義されるK値が88～95、好ましくは89～94である。

15 式1

$$K\text{値} = \frac{\sqrt{300C \log Z + (C + 15C \log Z)^2} + 15C \log Z - C}{0.15C + 0.003C^2}$$

ここでZは濃度Cの溶液の相対粘度率、及びCは(重量/容量)%の濃度である。

紡糸原液中のポリスルホン系ポリマーとPVPの相対量は得られる中空糸膜の内表面PVP濃度を決定する上で極めて重要である。なぜなら、中空糸膜の内表面では中空内液と紡糸原液の接触により、急激な凝固がおこるため、その凝固面に存在するポリスルホン系ポリマーとPVPの絶対量の比が内表面濃度に反映されるからである。紡糸原液中のポリスルホン系ポリマーに対するPVPの重量比率が少なすぎる場合、表面PVP濃度が上がらない。また、ポリスルホン系ポリマーに対してPVPの重量比率が多すぎる場合、膜の強度が弱くなり、また、膜からのPVPの溶出量が無視できなくなる。そこで、必要以上の強度を持たせ、中空糸内表面のPVP濃度を30%～45%にするには、紡糸原液中のポリスル

ホン系ポリマーに対するPVPの重量比率を、0.25～0.5、好ましくは0.3～0.48、さらに好ましくは0.35～0.45とすることが必要である。

本発明において中空内液には水、又は水を主体とした凝固液が使用でき、目的とする中空糸膜の膜性能に応じてその組成等を決めれば良く一概には決められないが、一般的には紡糸原液に使った溶剤と水との混合溶液が好適に使用される。5  
例えば0～60重量%のDMAC水溶液などが用いられるが、特に0～50重量%のDMAC水溶液が好ましく用いられる。

中空糸膜は、チューブインオリフィス型の二重紡口から前記紡糸原液と該紡糸原液を凝固させるための中空内液とを同時に空中に押し出し、20～80cmの10  
空走部を走行させた後、紡口下部に設置した水を主体とする凝固浴中へ浸漬し、凝固させた後巻き取ることにより製膜することができる。

本発明でいうドラフト率とは、中空糸膜の巻き取り速度とチューブインオリフィス型の二重紡口の環状スリット口金から紡糸原液が吐出される時の吐出線速度の比であり、巻き取り速度を紡糸原液の吐出線速度で割った値である。低いドラフト率の場合、紡糸口金のスリット幅をその分狭くする必要がある。血液浄化用の中空糸膜の場合、通常用いられる膜厚の範囲は20～60 $\mu$ mである。このため、ドラフト率が低い場合、紡速を上げると原液の吐出線速度が増大し、紡糸口金での圧損が大きくなるため紡糸が不安定になりやすい。また、原液の吐出むらが生じるため、膜構造が乱れ、透水性能、溶質透過性能のバラツキも大きくなる。20  
さらに、スリット幅が狭いため、紡糸口金の芯合わせが困難になること、紡糸口金の作成自体が困難になり高コストになることなどの問題が指摘される。逆に、紡糸ドラフト率が高すぎると、すなわち紡糸口金からの原液の吐出線速度に対して巻き取り速度が速すぎる場合、紡糸口金直下では、中空糸内表面が凝固しながら、強く引っ張られることにより、膜内表面の緻密層が引き裂かれたような形状となり、特別大きな孔径を有する孔が生成しやすくなるため、有用蛋白であるアルブミンのリークの問題が生じる。この問題は紡糸原液の組成を変える、紡糸原液の温度を高くするなどの方法で原液粘度を低く抑えることで、ある程度は改善可能であるが十分ではない。したがって、本発明では、ドラフト率は1.1～1.9の範囲であることが必要であり、1.1～1.5の範囲であることが好ましい。25



- また、本発明にいう紡糸原液の吐出線速度とは、紡糸時に紡糸口金から紡糸原液が吐出される時の線速度で、単位時間当たりの紡糸原液の吐出流量を紡糸口金の原液吐出断面積で割った値である。原液の吐出線速度が大きくなると、原液の吐出むらが大きくなり、膜の構造むらが生じ、これにより大きな孔径を有する孔が形成して、アルブミンのリークが生じてしまう。本発明では、原液の吐出線速度は90 m/分以下であることが必要であり、70 m/分以下であることが好ましく、60 m/分以下であることがより好ましい。原液の吐出線速度の下限は特
- 5 はないが、原液の吐出線速度があまりに遅い場合、原液の吐出が不安定になるため、10 m/分以上であることが好ましい。
- 10 本発明において、選択分離層の厚みを制御するのは次に示すような製膜時の諸条件である。まず、中空内液の種類及び濃度が重要であり、中空内液中の溶剤濃度を高くすると凝固力が弱くなるために緩やかに凝固が進む結果、緻密な凝集構造をとることができず、選択分離層は疎な構造になる。次に紡糸原液の粘度が重要で、粘度が高いと凝固時にポリスルホン系ポリマーの移動が抑えられ、同条件下で粘度が低い場合に比べて選択分離層は厚くなる。紡糸原液の粘度は、親水性高分子の分子量、紡糸原液中のポリスルホン系ポリマー及び親水性高分子の濃度、紡糸原液の温度等に依存し、どの要因も選択分離層の形成に重大な影響を及ぼす。また、ドラフト率も重要な要因で、厚い選択分離層を持たせるためにはドラフト率を上げた方がよい。選択分離層の形成に影響を及ぼす因子は、この他にも、紡
- 15 糸口金から凝固浴までの空走部の距離、紡糸口金サイズ、凝固浴の温度と組成、紡速、紡糸原液に使用する溶剤などがあるが、それらは溶質の透過性能との兼ね合い、目的等を考慮して適宜設定する必要がある。

- 上記のようにして、紡糸され、巻き取られた中空糸膜は公知の方法で後処理される。すなわち、熱水等による洗浄により溶剤及び過剰なPVPが除去され、必要に応じて中空糸膜にグリセリンを付与した後、乾熱乾燥する。また、中空糸膜を巻き取った後に後処理するのではなく、熱水等による洗浄や乾熱乾燥した後に巻き取る方法も本発明の範囲内であり、本発明で特に重要な態様は、紡糸原液粘度を1500～6000 mPa・sに調整し、紡糸口金からの吐出線速度が90 m/分以下の条件で、紡糸時のドラフト率を1.1～1.9以下にすることであ
- 25

る。

以下に実施例及び比較例を用いて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

本発明での透水量及び篩い係数は、以下のようにして測定されたものである。

- 5 すなわち、乾燥させたポリスルホン系選択透過中空糸膜100本からなるミニモジュール（有効長25cm）を組立成型し、200mmHgの圧力条件のもとフロー法にて透水量を $\text{ml}/\text{Hr}/\text{m}^2/\text{mmHg}$ の単位で測定した。続いてさらに、牛血漿を用いて $\beta 2\text{-Mg}$ 、アルブミンの篩い係数を測定した。

- 糸強度はORIENTEC社TENSILON; RTC-1210を用い、中  
10 空糸膜を破断するまで引っ張り、その時にかかった最大荷重を強度とした。

#### 実施例1

- ポリスルホン樹脂（アモコ・パフォーマンス・プロダクツ社製、P-170  
0）17重量部、ポリビニルピロリドン（ビー・エー・エス・エフ社製、K-9  
2）7重量部及びDMAC 76重量部からなる均一な紡糸原液を作成した。この  
15 紡糸原液粘度は65℃で3400 $\text{mPa}\cdot\text{s}$ であった。この紡糸原液を65℃に  
保ったまま、15重量%濃度のDMAC水溶液の中空内液とともにスリット幅5  
9.5 $\mu\text{m}$ の環状口金から吐出させ、60cm下方に設けた55℃の水中に浸漬  
し70m/分の速度で巻き取った。乾燥時の中空糸膜厚を45 $\mu\text{m}$ に合わせるよ  
うに紡糸原液の吐出量を調整したので、原液の吐出線速は49.3m/分となり、  
20 ドラフト率は1.42であった。得られた中空糸膜束をつり下げ、85℃に加温  
した40重量%のDMAC水溶液を80分シャワーした。その後、90℃で熱水  
洗浄し、20%グリセリン水溶液に浸漬してグリセリンを付着させた。次いで、  
75℃にて11時間熱風乾燥させた。続いて中空糸膜を二亜硫酸ナトリウム60  
0ppmと炭酸ナトリウム300ppmを溶解させた水溶液に浸漬し、25  
25 kGyの $\gamma$ 線を照射し、ポリスルホン系血液浄化膜を得た。得られた中空糸膜を、  
四酸化オスミウム水溶液で染色し、脱水後、エポキシ樹脂で包埋し、硬化後、超  
ミクロトームを用いて約60nmの超薄切片を作成し、TEM（JEM2000  
FX）観察を行った。得られたTEM像を用いて0.7 $\mu\text{m}$ 間隔で中空糸膜内表  
面側から外表面側に向けて画像解析装置（IP-1000：旭化成社製）を用い

て組織率の測定を行った。測定結果及び膜の評価結果を表1に示す。また、この膜の内表面の様子を図1A及びBに示す。引き裂かれた構造は無く、平滑な表面になっている。

#### 実施例2

- 5 中空糸膜の抽出洗浄を85℃、40%DMAC水溶液での80分のシャワーの代わりに130℃のグリセリンを3時間シャワーした以外は実施例1と同様にしてポリスルホン系中空糸型血液浄化膜を得た。得られた結果を表1に示す。

#### 実施例3

- 10 85℃、40%DMAC水溶液での80分のシャワーによる抽出洗浄を行わない以外は実施例1と同様にしてポリスルホン系中空糸型血液浄化膜を得た。得られた結果を表1に示す。

#### 実施例4

- ポリスルホン樹脂（アモコ・パフォーマンス・プロダクツ社製、P-1700）  
17重量部、ポリビニルピロリドン（ビー・エー・エス・エフ社製、K-89）  
15 7重量部及びDMAC76重量部からなる均一な紡糸原液を作成した。この紡糸原液粘度は80℃で1650mPa・sであった。この紡糸原液を80℃に保ったまま、15重量%濃度のDMAC水溶液の中空内液とともにスリット幅59.5μmの環状口金から吐出させ、60cm下方に設けた55℃の水中に浸漬し、70m/分で巻き取った。その後は実施例1と同様にしてポリスルホン系中空糸  
20 型血液浄化膜を得た。得られた結果を表1に示す。

#### 実施例5

- ポリスルホン樹脂（アモコ・パフォーマンス・プロダクツ社製、P-1700）  
16重量部、ポリビニルピロリドン（ビー・エー・エス・エフ社製、K-89）  
7.8重量部及びDMAC76.2重量部からなる均一な紡糸原液を作成した。  
25 この紡糸原液粘度は70℃で2500mPa・sであった。この紡糸原液を70℃に保ったまま、15重量%濃度のDMAC水溶液の中空内液とともにスリット幅59.5μmの環状口金から吐出させ、60cm下方に設けた55℃の水中に浸漬し、70m/分で巻き取った。その後は実施例1と同様にしてポリスルホン系中空糸型血液浄化膜を得た。得られた結果を表1に示す。

## 実施例 6

- ポリスルホン樹脂（アモコ・パフォーマンス・プロダクツ社製、P-1700）  
17重量部、ポリビニルピロリドン（ビー・エー・エス・エフ社製、K-92）  
5.5重量部及びDMAC 78.5重量部からなる均一な紡糸原液を作成した。  
5 この紡糸原液粘度は50℃で2400 mPa・sであった。この紡糸原液を50℃に保ったまま、15重量%濃度のDMAC水溶液の中空内液とともにスリット幅59.5 μmの環状口金から吐出させ、60 cm下方に設けた55℃の水中に浸漬し、70 m/分で巻き取った。その後は実施例1と同様にしてポリスルホン系中空糸型血液浄化膜を得た。得られた結果を表1に示す。

## 10 実施例 7

- ポリスルホン樹脂（アモコ・パフォーマンス・プロダクツ社製、P-1700）  
17重量部、ポリビニルピロリドン（ビー・エー・エス・エフ社製、K-89）  
6.3重量部及びDMAC 76.7重量部からなる均一な紡糸原液を作成した。  
この紡糸原液粘度は55℃で2820 mPa・sであった。この紡糸原液を55℃に保ったまま、15重量%濃度のDMAC水溶液の中空内液とともにスリット幅59.5 μmの環状口金から吐出させ、60 cm下方に設けた55℃の水中に浸漬し、70 m/分で巻き取った。その後は実施例1と同様にしてポリスルホン系血液浄化膜を得た。得られた結果を表1に示す。

## 実施例 8

- 20 85℃に加温した40重量%のDMAC水溶液を80分シャワーする代わりにエタノールを60℃で60分シャワーした以外は実施例1と同様にしてポリスルホン系中空糸型血液浄化膜を得た。得られた結果を表1に示す。

## 実施例 9

- 紡糸原液を15重量%濃度のDMAC水溶液の中空内液とともにスリット幅59.5 μmの環状口金から吐出する代わりに、スリット幅85 μmの環状口金から吐出させた以外は実施例1と同様にしてポリスルホン系中空糸型血液浄化膜を得た。得られた結果を表1に示す。また、このとき、原液の吐出線速度は36.9 m/分、ドラフト率は1.90であった。

## 比較例 1

25 kGの $\gamma$ 線を照射しなかった以外は実施例6と同様にしてポリスルホン系中空糸型血液透析膜を得た。得られた結果を表1に示す。

#### 比較例2

中空糸膜を二亜硫酸ナトリウム600ppmと炭酸ナトリウム300ppmを  
5 溶解させた水溶液に浸漬させる代わりに水中に浸漬し、50kGyの $\gamma$ 線を照射した以外は実施例6と同様にしてポリスルホン系中空糸型血液透析膜を得た。得られた結果を表1に示す。

#### 比較例3

紡糸原液を15重量%濃度のDMAC水溶液の中空内液とともにスリット幅5  
10 9.5 $\mu$ mの環状口金から吐出させる代わりに、スリット幅125 $\mu$ mの環状口金から吐出させた以外は実施例1と同様にしてポリスルホン系中空糸型血液浄化膜を得た。得られた結果を表1に示す。また、この時ドラフト率は3.2であった。この膜の内表面はドラフトの影響で大きく引き裂かれた構造になっており、その様子を図2A及びBに示す。

#### 15 比較例4

紡糸原液を15重量%濃度のDMAC水溶液の中空内液とともにスリット幅5  
9.5 $\mu$ mの環状口金から吐出する代わりに、スリット幅50 $\mu$ mの環状口金から吐出させた以外は実施例1と同様にしてポリスルホン系中空糸型血液浄化膜を得た。得られた結果を表1に示す。また、この時ドラフト率は1.0であった。  
20 この膜の内表面はドラフトが低いため、引き裂かれたような構造はないが、原液の吐出むらと思われる影響で、構造むらが見られる。その様子を図3A、B及びCに示す。

#### 比較例5

ポリスルホン樹脂（アモコ・パフォーマンス・プロダクツ社製、P-1700）  
25 17重量部、ポリビニルピロリドン（ビー・エー・エス・エフ社製、K-92）  
3.5重量部及びDMAC79.5重量部からなる均一な紡糸原液を作成した。  
この紡糸原液粘度は50℃で1250mPa・sであった。この紡糸原液を50℃に保ったまま、15重量%濃度のDMAC水溶液の中空内液とともにスリット幅59.5 $\mu$ mの環状口金から吐出させ、60cm下方に設けた55℃の水中に

浸漬し、70 m/分で巻き取った。その後は実施例1と同様にしてポリスルホン系中空糸型血液浄化膜を得た。得られた結果を表1に示す。

#### 比較例6

- ポリスルホン樹脂（アモコ・パフォーマンス・プロダクツ社製、P-1700）
- 5 16重量部、ポリビニルピロリドン（ビー・エー・エス・エフ社製、K-92）9重量部及びDMAC 75重量部からなる均一な紡糸原液を作成した。この紡糸原液粘度は70℃で3010 mPa・sであった。この紡糸原液を70℃に保ったまま、15重量%濃度のDMAC水溶液の中空内液とともにスリット幅59.5 μmの環状口金から吐出させ、60 cm下方に設けた55℃の水中に浸漬し、
- 10 70 m/分で巻き取った。その後は実施例1と同様にしてポリスルホン系中空糸型血液浄化膜を得た。得られた膜は柔らかくて強度が弱く、触ると潰れやすいため、溶出PVPの測定及び性能評価をすることができなかった。

#### 比較例7

- ポリスルホン樹脂（アモコ・パフォーマンス・プロダクツ社製、P-1700）
- 15 18重量部、ポリビニルピロリドン（ビー・エー・エス・エフ社製、K-92）6.9重量部及びDMAC 75.1重量部からなる均一な紡糸原液を作成した。この紡糸原液粘度は55℃で7210 mPa・sであった。この紡糸原液を55℃に保ったまま、15重量%濃度のDMAC水溶液の中空内液とともにスリット幅59.5 μmの環状口金から吐出させ、60 cm下方に設けた55℃の水中に
- 20 浸漬し、70 m/分で巻き取った。しかし、原液粘度が高いためか、紡糸中何度も糸切れし、また、膜自体も吐出不良による脈動が原因し、波打った膜しかできず、評価できなかった。

#### 比較例8

- 70 m/分の速度で巻き取る代わりに、125 m/分で巻き取った以外は実施
- 25 例1と同様にしてポリスルホン系血液浄化膜を得た。得られた結果を表1に示す。なお、この時、原液の吐出線速度は91.2 m/分、ドラフト率は1.37であった。この膜は吐出線速度が速すぎるため、紡糸中糸切れが多く、また、中空糸断面形状が紡糸中偏芯してしまうため、採取できなかった。

実施例1～9及び比較例1～5の中空糸膜について、残血評価を実施した。す

なわち、16cm長の中空糸膜120本をモジュールに組み、生理食塩水20mlで洗浄し、その後、犬頸動脈からペリスタポンプを介して取り出した血液を2ml/分の流量で中空糸内側に10分流した。生理食塩水5mlで血液を押し出した後、モジュールを解体し残血の度合いを評価した。その結果、比較例2、  
5 3、5、の中空糸では、残血が認められたが、その他の比較例及び実施例の中空糸膜では、残血はほとんど無いか少量にとどまっていた。

#### 産業上の利用可能性

本発明のポリスルホン系中空糸型血液浄化膜は中空糸膜内表面側、すなわち血液側へのポリビニルピロリドンの溶出量が極めて少なく、血液適合性に優れ、  
10 かも分子量分画性の優れた中空糸膜である。本発明は、これからの透析治療にとって非常に有意義な人工腎臓を提供するものである。

表 1

	膜中PVP 含有量(%)	水に可溶な 膜中PVP(%)	表面PVP 濃度(%)	溶出PVP(*) (mg/m <sup>2</sup> )	引き裂き 構造	選択分離層 (μm)	残血	強度 (g/hf)	透水 (**)	Alb 漏れ係数 (%)	β 2-Mg 漏れ係数(%)
実施例 1	7	11.4	38	0.25	無し	10.5	あり	17.1	210	0.003	0.64
実施例 2	7.1	11.7	38	0.26	"	10.6	あり	17.2	205	0.003	0.64
実施例 3	8.9	13.4	39	1.01	"	11.2	あり	17.1	175	0.002	0.55
実施例 4	5	13.8	35	0.27	"	4.8	あり	19.2	287	0.004	0.68
実施例 5	8.1	11.9	44	0.25	"	8.2	あり	16.3	165	0.004	0.61
実施例 6	4.5	17.3	30	0.41	"	9.2	あり	19.8	514	0.005	0.7
実施例 7	5.5	14.2	33	0.3	"	7.5	あり	19	222	0.002	0.68
実施例 8	8	12	37	0.9	"	10.2	あり	17.4	188	0.002	0.57
実施例 9	7.2	11.4	38	0.28	"	10.4	あり	17.2	222	0.003	0.65
比較例 1	4.8	89.6	31	2.2	"	10.5	あり	17.2	229	0.003	0.63
比較例 2	4.8	0.42	31	0.1	"	11.1	あり	17.2	209	0.003	0.67
比較例 3	7.4	10.8	37	0.25	あり	11.5	あり	17.7	255	0.01	0.69
比較例 4	7.3	11.1	38	0.28	むら	9.2	なし	17	245	0.009	0.68
比較例 5	3.2	6.3	24	0.95	"	6.8	あり	21.2	702	0.011	0.85
比較例 6	8.9	17	47	—	—	—	—	11.7	—	—	—
比較例 7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
比較例 8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

(\*) 表中、溶出PVPは40%エタノールを中空糸膜内側を循環したときのPVPの溶出量

(\*\*) ml/Hr/m<sup>2</sup>/mmHg

「—」は測定不能を意味する



## 請求の範囲

1. 選択分離層が中空糸膜内表面側に存在し、かつポリビニルピロリドンを含むポリスルホン系中空糸型血液浄化膜において、ポリビニルピロリドンが1  
5 ～10重量%含有されており、該ポリビニルピロリドンの5～50%が水に可溶性であり、かつ中空糸膜内表面におけるポリビニルピロリドンの濃度が30%～45%の範囲にあるポリスルホン系中空糸型血液浄化膜。
2. 中空糸膜内側表面におけるポリビニルピロリドンの濃度が33%～40%である請求項1記載のポリスルホン系中空糸型血液浄化膜。
- 10 3. 中空糸膜内側を40%アルコール水溶液で循環抽出した時のポリビニルピロリドンの溶出量が膜面積1m<sup>2</sup>当たり0.5mg以下である請求項1記載のポリスルホン系中空糸型血液浄化膜。
4. 中空糸膜内表面に0.8μm以上の引き裂かれた間隙を有さない請求項1記載のポリスルホン系中空糸型血液浄化膜。
- 15 5. 選択分離層の厚みが2～15μmである請求項1記載のポリスルホン系中空糸型血液浄化膜。
6. ポリスルホン系ポリマーを15～20wt%含有し、かつポリスルホン系ポリマーに対するポリビニルピロリドンの重量比率が0.25～0.5であるポリマー溶液を、粘度1500～6000mPa・sで紡出させ、ドラフト率1.  
20 1～1.9、吐出線速度90m/分以下で紡糸することからなるポリスルホン系中空糸型血液浄化膜の製造方法。
7. ポリスルホン系ポリマーを15～20wt%含有し、かつポリスルホン系ポリマーに対するポリビニルピロリドンの重量比率が0.25～0.5であるポリマー溶液を用いて中空糸膜を紡糸した後、物理化学的な方法により、該中空糸  
25 膜中のポリビニルピロリドンの一部を不溶化させることからなるポリスルホン系中空糸型血液浄化膜の製造方法。
8. 紡糸後の中空糸膜を飽和含水率以上の湿潤状態とした後、γ線を照射してポリビニルピロリドンの一部を不溶化させる請求項7記載のポリスルホン系中空糸型血液浄化膜の製造方法。

9. 紡糸後の中空糸膜を、ポリビニルピロリドンの一部を不溶化する前に、ポリスルホン系ポリマーの良溶媒と貧溶媒の混合溶剤であってポリビニルピロリドンを溶解する溶剤により洗浄し、ポリビニルピロリドンを抽出除去する請求項7記載のポリスルホン系中空糸型血液浄化膜の製造方法。

- 5 10. ポリスルホン系ポリマーの良溶媒がジメチルアセトアミド又は/及びジメチルスルホキシドであり、ポリスルホン系ポリマーの貧溶媒が水である請求項9記載のポリスルホン系中空糸型血液浄化膜の製造方法。

11. 紡糸後の中空糸膜を、ポリビニルピロリドンの一部を不溶化する前に、アルコール系溶剤により洗浄し、ポリビニルピロリドンを抽出除去する請求項7記載のポリスルホン系中空糸型血液浄化膜の製造方法。

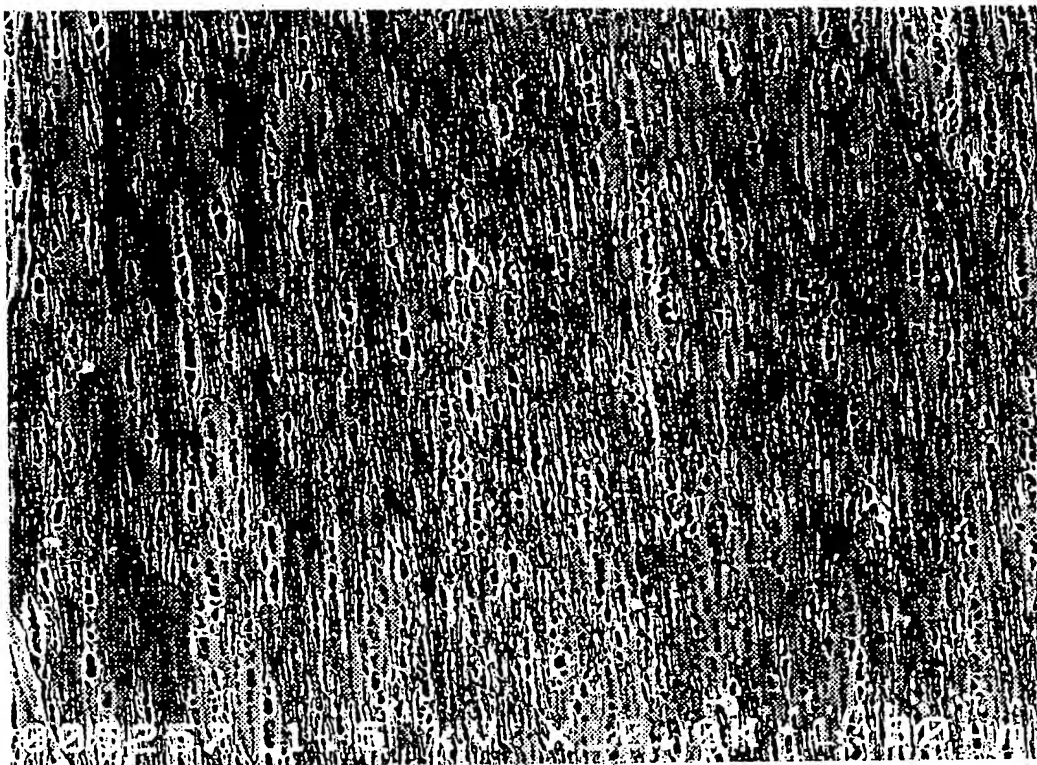
12. アルコール系溶剤が130℃～160℃のグリセリンである請求項10記載のポリスルホン系中空糸型血液浄化膜の製造方法。

13. 紡糸して得られた中空糸膜を飽和含水率以上の湿潤状態とした後、 $\gamma$ 線を照射することにより、該中空糸膜中のポリビニルピロリドンの一部を不溶化させる請求項6記載のポリスルホン系中空糸型血液浄化膜の製造方法。

14.  $\gamma$ 線照射を施す前の紡糸後の中空糸膜をポリスルホン系ポリマーの良溶媒と貧溶媒の混合溶剤であってポリビニルピロリドンを溶解する溶剤により洗浄し、ポリビニルピロリドンを抽出除去する請求項13記載のポリスルホン系中空糸型血液浄化膜の製造方法。

- 20 15.  $\gamma$ 線照射を施す前の紡糸後の中空糸膜をアルコール系溶剤により洗浄し、ポリビニルピロリドンを抽出除去する請求項13記載のポリスルホン系中空糸型血液浄化膜の製造方法。

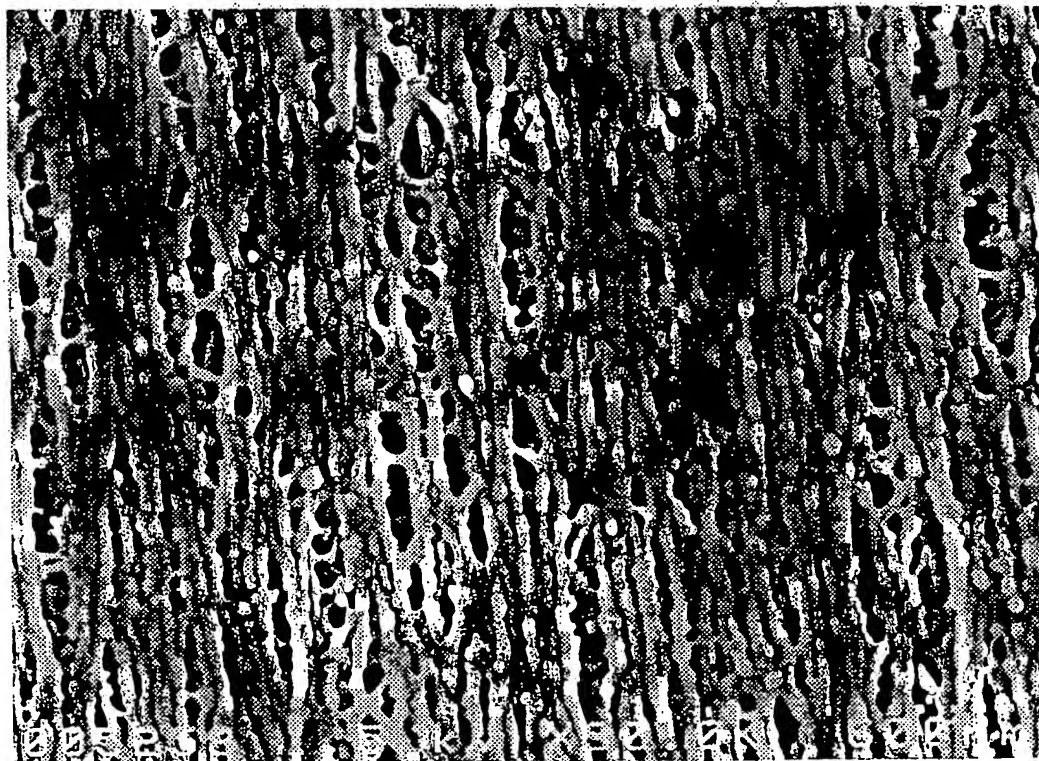
FIG. 1A



RECT A/VII ARLE COPY

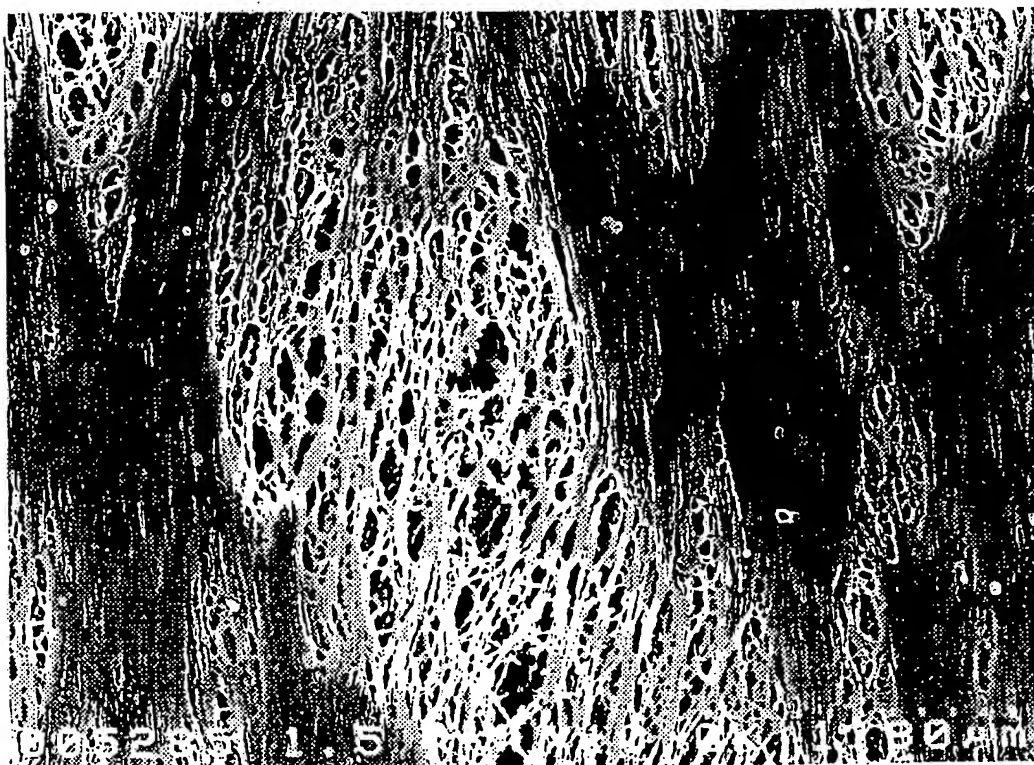
2/5

FIG. 1B



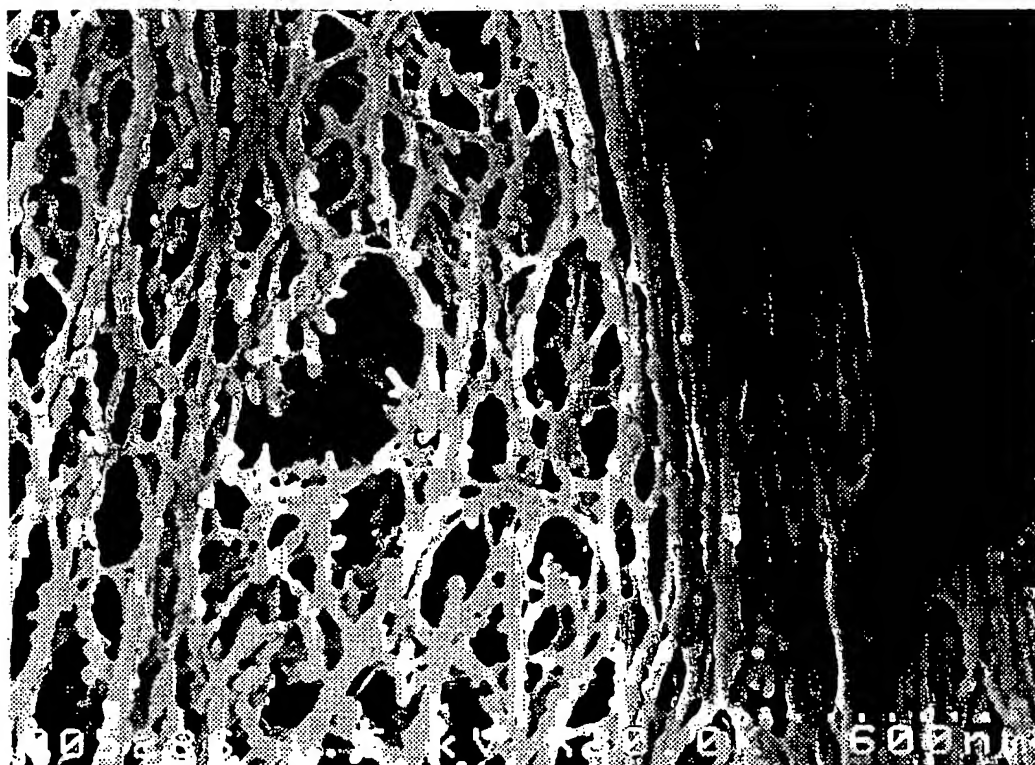
BEST AVAILABLE COPY

FIG. 2A



BEST AVAILABLE COPY

FIG. 2B



BEST AVAILABLE COPY

5/5

FIG. 3A

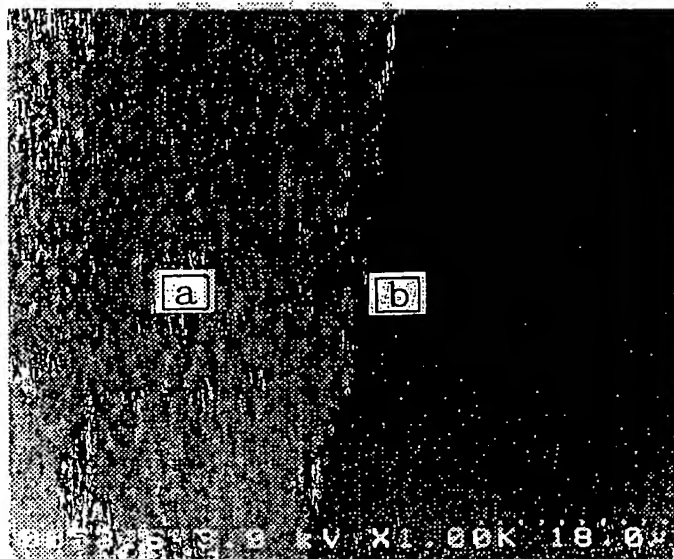


FIG. 3B

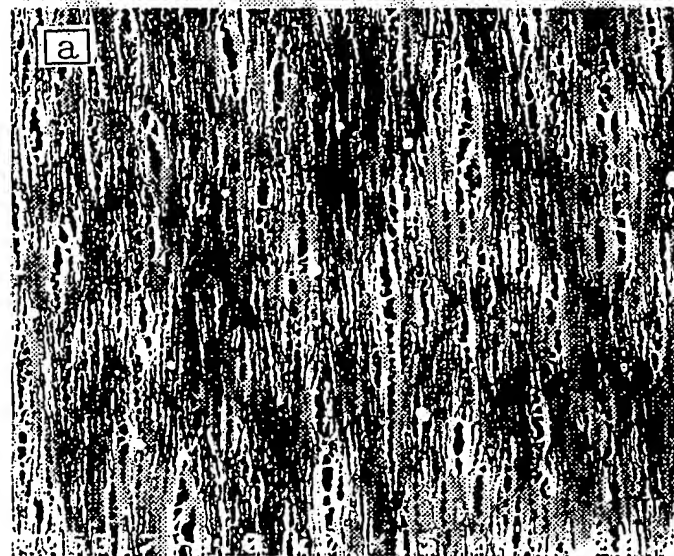
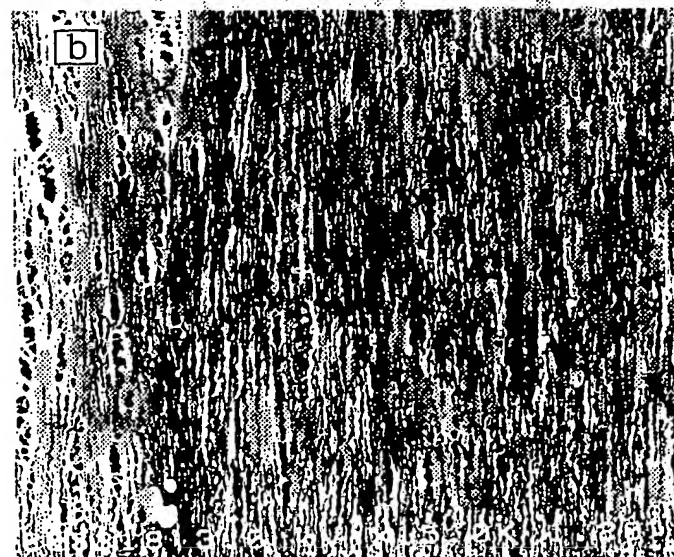


FIG. 3C



BEST AVAILABLE COPY

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/02181

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> B01D71/68, 69/18, A61M1/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> B01D71/68, 69/18, A61M1/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1998

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1998 Jitsuyo Shinan Keisai Koho 1996-1998

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 6-339620, A (Toray Industries, Inc.),	7, 8
Y	December 13, 1994 (13. 12. 94) (Family: none)	1-5
A	Claims 1, 2 ; Par. Nos. [0015] to [0019]	6, 9-15
X	JP, 9-70524, A (Toray Industries, Inc.),	7
Y	March 18, 1997 (18. 03. 97)	1-5
A	& EP, 750936, A & KR, 97-316, A	6, 8-15
Y	JP, 7-289866, A (Asahi Medical Co., Ltd.),	1-5
A	November 7, 1995 (07. 11. 95) (Family: none)	6-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
July 24, 1998 (24. 07. 98)Date of mailing of the international search report  
August 4, 1998 (04. 08. 98)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> B01D 71/68, 69/18, A61M 1/18

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> B01D 71/68, 69/18, A61M 1/18

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1996  
 日本国公開実用新案公報 1971-1998  
 日本国登録実用新案公報 1994-1998  
 日本国実用新案掲載公報 1996-1998

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y A	J P, 6-339620, A (東レ株式会社) 13. 12月. 1994 (13. 12. 94), ファミリーなし, 請求項1, 2, 【0015】-【0019】	7, 8 1-5 6, 9-15
X Y A	J P, 9-70524, A (東レ株式会社) 18. 3月. 1997 (18. 03. 97), & EP, 750936, A & KR, 97-316, A	7 1-5 6, 8-15
Y A	J P, 7-289866, A (旭メディカル株式会社) 07. 11月. 1995 (07. 11. 95), ファミリーなし	1-5 6-15

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24. 07. 98

国際調査報告の発送日

04.08.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)  
 郵便番号100-8915  
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

吉水純子

4 D 7738

電話番号 03-3581-1101 内線 3421